

## Tratamiento hormonal del cáncer de mama

Espinós J, Reyna C, de la Cruz S, Olier C, Hernández A, Fernández Hidalgo O, Santisteban, García Foncillas J

Área de tumores ginecológicos y de mama. Departamento de Oncología. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra.

### Correspondencia:

Jaime Espinós  
Departamento de Oncología  
Clínica Universitaria  
Avda. Pío XII, s/n  
31080 Pamplona  
(jespinos@unav.es)

### Resumen

La hormonoterapia ha sido la primera terapia sistémica para el tratamiento del cáncer de mama. Hasta hace pocos años el Tamoxifeno y la ablación/supresión ovárica eran las mejores terapias hormonales de las que disponíamos tanto en enfermedad avanzada como en adyuvancia. Los inhibidores de la aromatasa así como los nuevos SERM y el nuevo antagonista de los receptores de estrógenos Fulvestrant han supuesto un importante avance en el tratamiento de esta enfermedad a la vez que han complicado la elección del tratamiento óptimo para cada paciente. En esta revisión pretendemos realizar un repaso a los tratamientos disponibles incidiendo especialmente en sus indicaciones.

**Palabras clave:** cancer de mama, hormonal, premenopáusica, postmenopáusica, tamoxifeno, raloxifeno, SERM, inhibidores de la aromatasa, anastrozol, letrozol, exemestano, fulvestrant

### Introducción

La historia de la hormonoterapia en cáncer de mama se remonta hasta hace algo más de un siglo, cuando el cirujano Sir George Beatson<sup>1</sup> obtuvo una importante respuesta tras practicar una ooforectomía a una paciente diagnosticada de cáncer de mama avanzado. No fue hasta 1973 cuando Engelsman<sup>2</sup> describió la presencia de receptores de estrógenos en tumores de mama.

Inicialmente el tratamiento hormonal se encaminaba a la ablación de fuentes de estrógenos mediante cirugía o radioterapia. Asimismo se realizaron suprarrenalectomías e hipofisectomías, técnicas hoy en día obsoletas. Es poco frecuente, pero se continúan realizando ooforectomías y radioterapia ovárica con éste fin, ya que se trata de técnicas relativamente sencillas aunque irreversibles. Actualmente la introducción de agentes farmacológicos permite un bloqueo reversible y eficaz de la función ovárica.

En 1971 se introdujo en la práctica clínica el Tamoxifeno, que se ha considerado el tratamiento estándar en la hormonoterapia en cáncer de mama, siendo recomendado como primera

### Summary

Hormonal therapy has been the first systemic treatment against breast cancer. Up to now Tamoxifen and ovarian suppression/ablation were the best options we had to treat early breast cancer as advanced disease. The advent of aromatase inhibitors, new SERMs and antiestrogen Fulvestrant have supposed a great advance in the treatment of this disease and at the same time have complicated the election of the optimal drug for each patient. This article tries to review the available treatment options insiting on its indications.

**Key words:** breast cancer, hormonal, premenopausal, postmenopausal, tamoxifen, raloxifen, SERM, aromatase inhibitors, anastrozole, letrozole, exemestane, fulvestrant

línea de tratamiento hormonal para cáncer de mama avanzado en mujeres premenopáusicas. Como se comentará más adelante, se están desarrollando nuevos agentes con resultados que los convierten en claros competidores con éste agente.

El tratamiento hormonal tiene diversas aplicaciones en la historia natural del cáncer de mama, ya que es útil en el manejo del cáncer de mama metastásico como tratamiento sistémico, así como abordaje inicial en pacientes ancianas o clínicamente inoperables. Tiene un destacado papel como tratamiento adyuvante en los estadios más precoces y se está estudiando en neoadyuvancia así como tratamiento preventivo.

### Hormonoterapia versus quimioterapia

Aunque el tratamiento hormonal es de acción más lenta que la quimioterapia, sus efectos secundarios son menores y se considera que, conseguida la respuesta, ésta es más sostenida, con un mayor beneficio en supervivencia. Sin embargo, cuando hacemos referencia a estadios avanzados, puede existir un sesgo de selección, ya que en esta situación se suelen alternar los dos tipos de tratamiento. Habitualmente son asignadas a tratamiento

hormonal las pacientes con receptores de estrógenos positivos con afectación ósea, de tejidos blandos o pleura. En cambio la quimioterapia es más apropiada en situaciones de rápida progresión, compromiso vital y/u hormonorresistencia, desarrollada de novo o por ausencia de receptores de estrógenos.

En adyuvancia la hormonoterapia añade a la quimioterapia un beneficio en supervivencia cuando se trata de tumores con expresión de receptores de estrógenos<sup>3</sup>.

## Receptores de hormonales

El receptor de estrógenos (RE) es una proteína de 65 kDa que se encuentra expresada en un 75%<sup>4</sup> de los tumores de mama, y actualmente se considera el mejor predictor de respuesta al tratamiento hormonal<sup>5</sup>. Se ha descrito respuesta en un 60% de los tumores con expresión de receptores de estrógenos y en un 10% de los que carecen de ella. Pertenecen a una superfamilia de receptores hormonales nucleares de otras hormonas esteroideas, hormonas tiroideas, vitamina D y ácido retinóico.

Se han descrito dos formas de receptor de estrógenos (RE): RE $\alpha$ <sup>6</sup> y RE- $\beta$ <sup>7,8</sup>. RE- $\alpha$  fue el primero en describirse y se distribuye en útero, endometrio, ovario y mama. El RE- $\beta$  se distribuye en útero, mama, ovario, próstata, epidídimo, testículo, hipófisis, riñón, timo, hueso y SNC y puede jugar un papel en la hormonorresistencia.

Al actuar el estradiol sobre el RE- $\alpha$  se produce una activación con dos funciones (AF-1 y AF-2) que conducen a la transcripción de genes con inducción de la proliferación tumoral. Existen ligandos de RE que en unos tejidos actúan como estrógenos, en cambio, en otros bloquean la acción estrogénica, son los llamados moduladores selectivos del RE, entre los que se encuentra el Tamoxifeno. En función del ligando que se une al RE, tienen lugar modificaciones estructurales que alteran la interacción con otras proteínas (co-activadores o co-represores) críticas en la regulación génica de la proliferación celular. Además, a través de mediadores intracelulares, se ha descrito la acción de factores de crecimiento sobre el RE.

El tratamiento hormonal puede actuar sobre tumores con expresión de RE de dos formas: a través de una acción directa sobre el receptor, o compitiendo por la unión al mismo con los estrógenos circulantes.

El receptor de progesterona (RP) también es un receptor de la membrana nuclear y está en el citosol de ciertas células. Parece ejercer una influencia positiva en la producción del RE.

Los tumores RE + / RP + son los que mejor responden a terapia hormonal con una tasa de respuestas objetivas del 40% en enfermedad metastásica, alcanzando estabilizaciones prolongadas. Los tumores RE + / RP - son menos sensibles a los SERM (reguladores selectivos del receptor de estrógenos). Los tumores RE - / RP + suponen un 5% del total de los carcinomas de mama y tienen una tasa de respuesta a manejo hormonal similar a los RE + / RP +. Los tumores RE - / RP - no se benefician de la terapia hormonal y tienden a sobreexpresar EGFR, y HER2 (factores que influyen en una regulación a la baja de RE).

La producción de estrógenos tiene lugar por acción de la aromatasa, que controla la conversión de testosterona en estradiol, así como de androstendiona en estrona, que, por la acción de la 17 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa pasa a estra-

diol. En mujeres premenopáusicas la actividad de la aromatasa tiene lugar principalmente en las células de la granulosa en los ovarios, siendo esta la principal fuente de estrógenos. Con la edad decrece la actividad de estas células, y la actividad de la aromatasa se desempeña en otros tejidos como la grasa, el hígado, el músculo o el folículo piloso, donde se encuentra la principal fuente de estrógenos tras la menopausia. Además, los sustratos de la aromatasa (androstendiona, y testosterona en menor cuantía) son producidos en la suprarrenal, siendo indetectables en el tejido ovárico residual. Los inhibidores de la aromatasa bloquean dicho enzima disminuyendo los niveles de estrógenos circulantes.

## Evaluación de agentes terapéuticos

La evaluación de la respuesta a tratamientos sistémicos en cáncer de mama se basa en los criterios de la Unión Internacional contra el Cáncer (UICC)<sup>9</sup> en adhesión a la recomendación del British Breast Group de que una respuesta eficaz debe tener una duración mínima de 6 meses. La UICC establece cuatro categorías a la hora de clasificar la respuesta: respuesta completa (desaparición total de la lesión), respuesta parcial (reducción del producto bidimensional en más del 50%), estabilización (disminución menor del 50% o aumento menor del 25% del producto bidimensional) y progresión (incremento del producto bidimensional superior al 25%). Recientemente se han introducido además los criterios RECIST<sup>10</sup>, que tienen en cuenta una única dimensión en lugar de dos. Además, también podemos distinguir las lesiones en medibles o evaluables a pesar de éstos sistemas, existe un 10-40% de lesiones metastásicas cuya respuesta es difícilmente evaluable, como es el caso de la ascitis, derrame pleural o lesiones óseas. En estas situaciones se recomienda un seguimiento bioquímico con determinación de marcadores tumorales séricos.

La mediana de supervivencia de pacientes con cáncer de mama metastásico se encuentra en torno a los 2 o 3 años desde el inicio de los síntomas. Dado que se trata de una situación en la que la intención terapéutica no es curativa, el objetivo consiste en optimizar la calidad de vida, cronificar la enfermedad y paliar los síntomas. En los tumores hormonossensibles es en los que se alcanzan respuestas más prolongadas a tratamientos sistémicos que se traducen en un beneficio en supervivencia.

Al valorar las tasas de respuestas, se suelen establecer dos grupos en función de si están en progresión o no, ya que se ha visto que mantienen supervivencias equiparables las que alcanzan repuestas completas y parciales, así como aquellas en las que se identifica la estabilización de la enfermedad. De manera que sólo en el grupo de pacientes que progresa se identifica una peor supervivencia, y esto se ha observado tanto en tratamientos de primera, como de segunda y tercera línea, así como en el uso de distintos agentes hormonales (antiestrógenos, inhibidores de aromatasa y progestágenos). Por lo tanto se recomienda mantener el tratamiento hormonal hasta la progresión de la enfermedad.

Agentes convencionales como el Tamoxifeno y el Acetato de Megestrol pueden alcanzar unas tasas de no progresión o beneficio clínico (respuestas completas, respuestas parciales y enfermedad estabilizada), del 72% y 53% en primera y segunda

línea de tratamiento respectivamente, incluyendo un 40% y 42% de estabilización de la enfermedad.

Otro parámetro importante a tener en cuenta es la duración de la respuesta. Como tratamiento de primera línea el Tamoxifeno tiene una mediana de duración en torno a los 19 meses que, tras su fallo, se ve reducida a 15 meses con acetato de megestrol, como segunda línea. Sin embargo al analizar pacientes individualmente no se ha encontrado correlación entre el tiempo a la progresión en primera y segunda línea de tratamiento hormonal.

El tiempo necesario para alcanzar la máxima respuesta y la calidad de la misma adquiere especial relevancia en tratamientos neoadyuvantes o preoperatorios.

Es preciso valorar el perfil de toxicidad de estos agentes, tanto a corto como a largo plazo. Cuando la intención del tratamiento es paliativa, como en pacientes con cáncer de mama metastático, los beneficios del tratamiento pueden quedar en un segundo plano si conlleva una mala tolerancia por sus efectos secundarios, ya que el objetivo es cronificar la enfermedad con una calidad de vida aceptable. En cambio, en adyuvancia o cuando el tratamiento es preventivo, cobran más relevancia las secuelas tardías del tratamiento, ya que la expectativa de vida en estas pacientes es prolongada.

## Tratamiento adyuvante

El tratamiento hormonal, como parte de los tratamientos sistémicos en el manejo del cáncer de mama, tiene un papel establecido al demostrar incremento en la supervivencia y descenso en las recaídas<sup>3</sup>. En el momento de establecer su indicación es indispensable conocer la expresión de RE. Existen estudios en los que se equipara su beneficio al de la quimioterapia, aplicados como tratamientos únicos.

**A. Ablación/supresión ovárica:** El EBCTCG analizó 8.000 pacientes menores de 50 años con cáncer de mama con RE (+) o desconocido sometidas a ablación o supresión ovárica por cirugía, radioterapia o por medio del uso de agonistas LHRH. Tras un seguimiento de 8 años se evidenció un 17 % de reducción en recurrencias (HR 0,83) y un 13 % de reducción en la mortalidad por cáncer de mama (HR 0,87). No se evidenciaron diferencias entre ablación por cirugía o radioterapia y la supresión ovárica con análogos LHRH. El beneficio fue menor para pacientes que habían recibido quimioterapia previa<sup>3</sup>.

La supresión ovárica farmacológica, con análogos LHRH, con o sin Tamoxifeno ha mostrado una eficacia equivalente a ciertos regímenes de quimioterapia en adyuvancia para estadios precoces de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas con RE positivos, incluso con afectación ganglionar.

El estudio ZEBRA<sup>11,12</sup> aleatorizó a 1.640 mujeres premenopáusicas con cáncer de mama con afectación ganglionar a recibir como tratamiento adyuvante goserelina por dos años o quimioterapia (CMF x 6 ciclos). En las pacientes con RE positivos (72 % del total) hubo equivalencia en términos de supervivencia libre de enfermedad. En el grupo tratado con goserelina la calidad de vida era mejor y se conseguía recuperación de la pérdida de masa ósea, que era equiparable en los dos grupos. Cabe destacar que en la actualidad CMF no sería el régimen de elección en esta situación.

El estudio ZIPP<sup>13</sup> (Zoladex in Premenopausal Patients)

randomizó a 2.710 mujeres pre o perimenopáusicas con cáncer de mama inicial a recibir Goserelina, Tamoxifeno o ambos. Con 5 años de seguimiento la adición de Goserelina generó un incremento significativo en el intervalo libre de evento y en supervivencia global.

Recientemente se publicaron datos de una revisión de 6.000 pacientes con RE positivos, incluidas en 13 estudios aleatorizados demostrándose que la adición de agonistas LHRH a la quimioterapia reduce de forma significativa la tasa de recurrencias, aunque la reducción en muertes por cáncer de mama no fue significativa.

El estudio INT 0101<sup>14</sup> randomizó a 1.503 mujeres premenopáusicas con RH y N (+) a recibir quimioterapia según pauta CAF por 6 ciclos vs CAF por 6 ciclos seguido de Goserelina mensual por 5 años vs CAF por 6 ciclos seguido de 5 años de tratamiento con Tamoxifeno y Goserelina. Tras 9,6 años de seguimiento se constató que la adición de Tamoxifeno aumenta el intervalo libre de recurrencia (HR 0,73), el intervalo libre de enfermedad (HR 0,74) y la supervivencia global (HR 0,91).

Actualmente hay 3 estudios activos: SOFT (Suppression of Ovarian Function Trial) que randomiza a mujeres premenopáusicas con enfermedad inicial y RH (+) a recibir Tamoxifeno 5 años vs Tamoxifeno con supresión ovárica vs Exemestano con supresión ovárica. El estudio TEXT (Tamoxifen and Exemestane Trial) randomiza mujeres premenopáusicas con enfermedad inicial y RH (+) a recibir 5 años de Triptorelina con Tamoxifeno o Exemestano. El estudio PERCHE (Premenopausal Endocrine – Responsive Chemotherapy Trial) estudiará la combinación de supresión ovárica con Tamoxifeno o Exemestano, pudiendo añadirse o no quimioterapia.

**B. Tamoxifeno:** es un modulador selectivo del receptor de estrógenos (SERM) y actúa como antagonista estrogénico en mama y como agonista en hueso, útero e hígado. En mujeres premenopáusicas puede producir una elevación de los niveles de estradiol que competirían con él por ocupar el receptor de estrógenos; de ahí la justificación de asociar supresión o ablación ovárica a Tamoxifeno.

En adyuvancia varios estudios han apoyado su uso. El estudio NATO (Nolvadex Adjuvant Trial Organization) randomizó a 1.285 mujeres pre y postmenopáusicas con cáncer de mama estadios I y II a recibir Tamoxifeno o placebo. A 6 años había un incremento significativo en intervalo libre de enfermedad y supervivencia global.

La última actualización del EBCTCG<sup>3</sup> demuestra que Tamoxifeno durante 5 años duplica el intervalo libre de enfermedad y la supervivencia global que si se administra durante 1 ó 2 años. A 15 años se aprecia una reducción de un tercio en las recurrencias y un 9 % en la mortalidad.

Actualmente hay 2 estudios en curso: el ATLAS (Adjuvant Tamoxifen Longer Against Shorter) que compara 5 frente a 10 años de Tamoxifeno y el ATTOM (Adjuvant Tamoxifen Treatment Offer More?) que compara 2 años frente a tratamiento más prolongado.

**C. Inhibidores de la aromatasa (Mujeres postmenopáusicas):** Los datos de distintos estudios aleatorizados han aportado evidencia acerca de la superioridad de los inhibidores de la aromatasa frente a Tamoxifeno como tratamiento adyuvante en estadios precoces de cáncer de mama hormonosensible en mujeres postmenopáusicas.

Ya que la mayoría de recidivas ocurren en los dos primeros años que siguen a la cirugía, encontrándose un segundo pico de menor cuantía a los 5 años, es preciso proporcionar el mejor tratamiento posible de antemano.

### Primera línea en adyuvancia

El estudio ATAC<sup>15</sup> (The Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination trial) fue el primer aleatorizado en demostrar la superioridad de los inhibidores selectivos de aromatasa frente a Tamoxifeno. Tras 68 meses de seguimiento, las pacientes que recibieron Anastrozol presentaban una supervivencia libre de enfermedad significativamente superior a las tratadas con Tamoxifeno. El estudio incluía un tercer brazo que combinaba ambos fármacos sin mostrar beneficios.

En cuanto a los efectos secundarios, Anastrozol se asoció a una disminución significativa de eventos cerebrovasculares, fenómenos tromboembólicos, sofocos, síntomas vaginales y car-

cinoma endometrial, aunque con mayor frecuencia de problemas musculoesqueléticos como fracturas. Estos pueden deberse a la privación estrogénica y no ocurren con el Tamoxifeno ya que éste tiene una acción agonista estrogénica sobre endometrio y hueso.

Otro estudio que comparó este grupo de fármacos con Tamoxifeno fue el Breast International Group (BIG) 1-98 trial<sup>16</sup>, en el que 8.028 pacientes fueron aleatorizadas en cuatro brazos de tratamiento: dos de monoterapia con Letrozol o Tamoxifeno durante 5 años; un tercer grupo que recibió Tamoxifeno por 2 años, seguido de Letrozol por 3 años, y un cuarto brazo que recibió la secuencia opuesta. En la reunión de la American Society of Clinical Oncology de 2005 se presentaron resultados iniciales, basados en el análisis de los grupos que recibieron monoterapia. Tras una mediana de seguimiento de 35,5 meses, el tratamiento con Letrozol mostró un incremento significativo de la supervivencia libre de enfermedad y tiempo a la recurrencia; con una

### ESTUDIOS DE INHIBIDORES DE AROMATASA EN ADYUVANCIA

Estudio	NY Seguimiento	Tratamiento	DFS	OS	
ATAC	9.366 68 meses	1. Anastrozol + placebo 2. Tamoxifeno + placebo	HR 0,83 para brazo Anastrozol	No diferencias en ER (+)	Disminución cáncer en mama contralateral con Anastrozol
		3. Anastrozol + TMX			Disminución metástasis a distancia con Anastrozol
BIG 1-98	8.010	1. Letrozol × 5 años 2. Tamoxifeno × 5 años 3. Letrozol × 2 años Seguido Tamoxifeno × 3 4. Tamoxifeno × 2 años Seguido Letrozol × 3	HR 0,81 para Letrozol, p = 0,003 (Sólo disponibles los datos de los brazos de Monoterapia a 5 años)	No diferencias (pendiente de análisis los brazos secuenciales)	Reducción recaídas a distancia a favor Letrozol HR 0,73, p = 0,001)
IES	4.742 30,6 meses	1. Tamoxifeno × 2-3 años Seguido Exemestano hasta 5 años 2. Tamoxifeno × 5 años	HR 0,67 para grupo Exemestano Beneficio absoluto 4,7 %	Sin diferencias entre los dos grupos HR=0,83	
ITA	448 36 meses	1. Tamoxifeno × 5 años 2. Tamoxifeno × 2-3 años Seguido Anastrozol hasta 5 años	Supervivencia libre de evento favorable Anastroz OL HR 0,35  Supervivencia libre de recurrencia favorable a Anastroz OL HR 0,35		
ABCSG/AR NO	3.224 28 meses	1. Tamoxifeno × 5 años 2. Tamoxifeno × 2 años Seguido Anastrozol × 3 años	Supervivencia libre de evento a favor de Anastroz OL HR 0,6		Beneficio absoluto 3,1 % a 3 años
MA.17	5.187 30 meses	1. Tamoxifeno × 5 años Seguido Letrozol × 5 años 2. Tamoxifeno × 5 años Seguido placebo × 5 años	A 30 meses Favorable a Letrozol 94,7 % vs 89,8 % placebo (HR 0,58)	Tendencia a beneficio en N (+) con Letrozol	Disminución de metástasis a distancia con Letrozol HR 0,6
TEAM	7.000	3. Tamoxifeno × 5 años 4. Exemestano × 5 años	En curso	En curso	

reducción, también significativa, de la progresión a distancia y de tumores de mama contralaterales. Aún es preciso completar el tiempo de seguimiento para obtener datos de los brazos de tratamiento secuencial. En cuanto a los efectos secundarios de Letrozol, también se observa un incremento de eventos osteomusculares, asociándose con una incidencia aumentada de eventos cardíacos e hipercolesterolemia.

Otro estudio importante del que aún no se han obtenido datos, es el estudio TEAM (The Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multicenter trial) que compara 5 años de Exemestano frente a 5 años de Tamoxifeno en mujeres postmenopáusicas con estadios precoces de cáncer de mama.

### “SWITCHING”

En el estudio IES<sup>17</sup> (Intergroup Exemestane Study trial) 4.742 pacientes tratadas con Tamoxifeno por 2-3 años se aleatorizaron a continuar con Tamoxifeno o cambiar a Exemestano hasta completar 5 años. Cuando se completó la mediana de seguimiento de 30,6 meses, las pacientes que cambiaron a Exemestano mostraron un aumento significativo de la supervivencia libre de enfermedad, con una reducción del riesgo del 32% para la recaída, cáncer de mama contralateral o muerte, correspondientes a un beneficio absoluto en supervivencia libre de enfermedad del 4,7%.

El estudio ITA<sup>18</sup> (Italian Tamoxifen Anastrozole Trial) randomizó a mujeres postmenopáusicas con afectación ganglionar a recibir Tamoxifeno por 2-3 años seguidos de Anastrozol o Tamoxifeno hasta completar 5 años. A los 36 meses de seguimiento la supervivencia libre de evento, intervalo libre de recurrencia y el control local eran significativamente favorables en el brazo de Anastrozol.

Los estudios ARNO<sup>19</sup> (Arimidex Nolvadex trial) y ABCSG<sup>19</sup> (Austrian extended adjuvant trial) randomizaron a 3.224 mujeres postmenopáusicas a recibir Anastrozol o Tamoxifeno tras 2 años de Tamoxifeno hasta completar 5 años. Ambos estudios fueron analizados de manera conjunta. A 28 meses de seguimiento la supervivencia libre de evento era significativamente superior en el brazo de Anastrozol.

### Tratamiento extendido

Una segunda opción de tratamiento, consiste en la administración de inhibidores de la Aromatasa como ampliación del tratamiento hormonal, tras completar 2 o 3 años de tratamiento con Tamoxifeno.

El estudio canadiense MA-17<sup>20</sup>, en el que 5187 mujeres que habían completado 5 años de tratamiento con Tamoxifeno, fueron aleatorizadas a recibir Letrozol o placebo por 5 años. Éste estudio fue cerrado precozmente tras el primer análisis interino cuando se alcanzó la mediana de seguimiento tras 2,4 años cuando se evidenció un incremento significativo del intervalo libre de progresión en el grupo tratado con Letrozol.

El estudio NSABP-B33 examinó la administración de 5 años de Exemestano o placebo tras 5 años de Tamoxifeno. En este estudio el brazo de Exemestano presenta un aumento del intervalo libre de enfermedad<sup>21</sup>.

### Adyuvancia: conclusiones

Teniendo en cuenta los datos expuestos, podemos decir que el tratamiento hormonal adyuvante en tumores con expresión

de RE en mujeres premenopáusicas es Tamoxifeno con o sin ablación ovárica. Las mujeres postmenopáusicas deben recibir inhibidores de aromataza, siendo opciones válidas Anastrozol o Letrozol de inicio durante 5 años así como Anastrozol o Exemestano tras 2 – 3 años de Tamoxifeno. Para mujeres que han completado 5 años de tratamiento con Tamoxifeno, se puede considerar continuar con 5 años de Letrozol, sobre todo si hubo afectación ganglionar, teniendo en cuenta los datos de beneficio en supervivencia aportados en el estudio MA-17.

### OPCIONES DE HORMONOTERAPIA ADYUVANTE

<b>Premenopausia</b>	1. Tamoxifeno 20 mg/día durante 5 años ± Goserelina (Zoladex®) 1 inyección sc mensual 2. Tamoxifeno 20 mg/día durante 5 años
<b>Postmenopausia</b> No Tamoxifeno previo	1. Anastrozol (Arimidex®) 1 mg/día durante 5 años 2. Letrozol (Logimax®, Femara®) 2,5 mg/día durante 5 años
Tamoxifeno previo	3. TMX 2-3 años seguido de Exemestano (Aromasil®) 25 mg/día hasta completar 5 años 4. TMX 2-3 años seguido de Anastrozol 1 mg/día hasta completar 5 años 5. TMX 5 años seguido de 5 años con Letrozol

### Enfermedad metastásica

Entre un 50 y un 60% de los tumores de mama RH (+) responderá a la hormonoterapia. La hormonoterapia ha demostrado ser eficaz y tener un muy buen perfil de toxicidad en este escenario. Una vez iniciado, el tratamiento hormonal no se suspenderá a no ser que se objeque progresión de la enfermedad o aparezca toxicidad intolerable.

**A. Tamoxifeno:** ha sido el tratamiento clásico del carcinoma de mama metastático de primera elección. Se debe asociar a ablación/supresión ovárica en las pacientes premenopáusicas.

**B. Anastrozol:** el estudio TARGET<sup>21</sup> (Tamoxifen or Anastrozol Randomized Group Efficacy And Tolerability) comparó Anastrozol frente a Tamoxifeno en primera línea de hormonoterapia en 1.021 mujeres postmenopáusicas con RE (+) o desconocido. A 43,7 meses la supervivencia no mostraba diferencias, pero en el grupo de Anastrozol hubo menos complicaciones ginecológicas y eventos tromboembólicos.

**C. Letrozol:** el International Letrozol Breast Cancer Group realizó un estudio<sup>22</sup> en el que randomizó 916 mujeres postmenopáusicas con RE (+) o desconocido a recibir Letrozol o Tamoxifeno. El tiempo a progresión fue de 9,4 meses con Letrozol frente a 6 meses con Tamoxifeno ( $p < 0,0001$ ). El tiempo hasta el fallo del tratamiento fue de 9 frente a 5,7 meses a favor de Letrozol ( $p < 0,0001$ ). La tasa global de respuestas fue favorable a Letrozol con un 32% vs 21% ( $p < 0,0002$ ). En cuanto a la supervivencia global existía una tendencia a favor de Letrozol (34 vs 30 meses,  $p = 0,53$ ).

**D. Fulvestrant:** es un antagonista estrogénico puro que impide la dimerización del receptor de estrógenos e induce su degradación y regulación a la baja. Además carece de actividad



agonista estrogénica. Ha sido comparado frente a Anastrozol<sup>23</sup> en 400 mujeres postmenopáusicas con carcinoma de mama avanzado que había progresado a tratamiento hormonal. Fulvestrant demostró conseguir igual tiempo a progresión que Anastrozol con una duración de respuesta más larga.

Fulvestrant (Faslodex<sup>®</sup>) se debe administrar con una dosis de carga de 500 mg vía intramuscular 250 mg el día 14 y otros 250 mg el día 28; a partir de este momento se mantendrá un intervalo de 28 días entre cada dosis.

**E. Acetato de megestrol:** es un progestágeno y era el tratamiento de elección antes de la llegada de Tamoxifeno.

## Tratamiento neoadyuvante

De forma experimental y en modelos animales se ha demostrado el aumento de tamaño de lesiones metastásicas tras la resección quirúrgica o la administración de radioterapia sobre el tumor primario, se piensa que como efecto de la liberación de factores de crecimiento. Con esto se sugirió que la administración de tratamiento sistémico de forma preoperatoria podría suprimir éste efecto. Asimismo permitiría valorar "*in vivo*" la respuesta a los agentes administrados, lo que ayudaría a seleccionar el mejor tratamiento para administrar en la adyuvancia.

El tratamiento hormonal en neoadyuvancia tiene ventajas respecto a la quimioterapia en cuanto que provoca menos efectos secundarios y puede continuarse en el período perioperatorio. Se debería valorar en pacientes que por su edad o estado general no estén en condiciones de completar quimioterapia o cuando exista una contraindicación para ésta.

El grupo de Eiermann<sup>24</sup> llevó a cabo un estudio randomizado, doble ciego, fase III comparando Tamoxifeno frente a Letrozol en neoadyuvancia. La tasa de respuesta completas y parciales fue significativamente superior en el brazo de Letrozol. También fue significativamente superior para Letrozol la tasa de cirugías conservadoras.

Milla-Santos<sup>25</sup> y sus colaboradores estudiaron la eficacia de Anastrozol en neoadyuvancia. 112 pacientes postmenopáusicas con RE positivos recibieron Anastrozol durante los tres meses previos a la cirugía. Las tasas de respuestas completas y parciales clínicas fueron del 54,5 y 28,6% respectivamente, siendo las respuesta patológicas completas un 23% y las parciales un 77%.

El estudio IMPACT<sup>26</sup> (Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen) randomizó 330 mujeres postmenopáusicas con RE positivos a recibir Tamoxifeno, Anastrozol o la combinación de ambos los tres meses previos a la cirugía. No hubo diferencias significativas entre los tres brazos del estudio.

El estudio PROACT<sup>27</sup> (Preoperative Arimidex Compared to Tamoxifen) comparó la administración de Anastrozol o Tamoxifeno con o sin quimioterapia durante las 12 semanas previas a la cirugía. No se evidenciaron diferencias significativas en cuanto a la tasa de respuestas globales entre los dos grupos.

## Quimioprevención

Dado que con la administración de Tamoxifeno en adyuvancia se reduce la incidencia de cáncer de mama contralateral, se investigó su papel en la prevención del cáncer de mama.

El estudio NSABP P-1<sup>28,29</sup> randomizó a 13.388 mujeres con riesgo incrementado de cáncer de mama según los criterios de

Gail<sup>30</sup> a recibir Tamoxifeno o placebo durante 5 años. A 7 años de seguimiento se apreciaba una reducción relativa del riesgo acumulado de cáncer de mama de un 43 % y una reducción del número de tumores no invasivos del 37 %. Este beneficio no se apreciaba en tumores RH negativos. El riesgo de carcinoma de endometrio en mujeres mayores de 50 años aumentó unas 5 veces (principalmente en fases iniciales) y el de tromboembolismo pulmonar se dobló. La incidencia de cataratas y cirugía de cataratas también se elevó significativamente en el grupo de Tamoxifeno.

El estudio IBIS-1<sup>31</sup> randomizó a mujeres con riesgo incrementado de cáncer de mama (en función de la historia familiar y factores de riesgo individuales por la edad) a recibir Tamoxifeno o placebo por 5 años. A 50 meses la reducción del riesgo de cáncer de mama incluido el ductal *in situ* fue de un 32 %

Un estudio italiano<sup>32</sup> estudió el tratamiento preventivo con Tamoxifeno en mujeres histerectomizadas por patología benigna y no encontró diferencias significativas. Hay que tener en cuenta que no se evaluó el riesgo de cáncer de mama y que en un 49 % de las pacientes se practicó ooforectomía bilateral, lo que de por sí podría reducir el riesgo de cáncer de mama por depleción de estrógenos. Un estudio del Royal Marsden<sup>33</sup> en mujeres de alto riesgo tampoco encontró diferencias, pero no tenía suficiente potencia para demostrarlas.

El Raloxifeno es un SERM empleado en la prevención y tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas. Tiene efecto antagonista sobre el receptor de estrógenos pero, a diferencia del Tamoxifeno, no aumenta el riesgo de carcinoma de endometrio.

El estudio MORE<sup>34</sup> de tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas randomizó a las pacientes a recibir placebo o Raloxifeno durante 5 años, tenía como objetivo secundario estudiar el número de eventos relacionados con cáncer de mama. Tras 47,4 meses la incidencia de cáncer de mama se redujo un 62 % Este estudio fue extendido (estudio CORE<sup>35</sup>) evaluando el efecto de 4 años más de tratamiento sobre la incidencia de cáncer de mama, apreciándose una reducción del 59 %.

El estudio NSABP P-2 (estudio STAR<sup>36</sup>) comparó el efecto de Raloxifeno frente a Tamoxifeno en la prevención en mujeres de alto riesgo según el modelo de Gail. Se randomizaron 19.747 mujeres postmenopáusicas. No se apreciaron diferencias significativas en cuanto al desarrollo de carcinoma invasor de mama.

El estudio RUTH (Raloxifen Use for Heart) analizó el efecto de Raloxifeno frente a placebo en mujeres con riesgo incrementado de enfermedad coronaria, no evidenciándose disminución de los eventos coronarios y sí un aumento de trombosis venosas e ictus.

El 14 de septiembre de 2007 la FDA ha aprobado el uso de Raloxifeno<sup>37</sup> (miembro de la familia de los SERM) en la prevención de cáncer de mama basándose en los estudios expuestos.

Dada la superioridad demostrada por los inhibidores de la aromatasa sobre Tamoxifeno en la adyuvancia en mujeres postmenopáusicas, con menor incidencia de cáncer de mama contralateral, se está estudiando su papel en prevención. Actualmente el estudio IBIS II compara Anastrozol con placebo en mujeres postmenopáusicas con riesgo alto de cáncer de mama y el estudio NCIC-MAP3 compara Exemestano frente a placebo.

## QUIMIOPREVENCIÓN DEL CÁNCER DE MAMA INVASIVO EN MUJERES DE ALTO RIESGO

Estudio	Fármacos	N	Mediana seguimiento	Reducción de riesgo/ Conclusión
NSABP-P1	Tamoxifeno vs placebo 5 años	13.388	7 años	0,57 (95 % CI = 0,46-0,7)
IBIS-I	Tamoxifeno vs placebo 5 años	7.139	50 meses	32 % (95 % CI 8-50); p = 0,013)
Royal Marsden	Tamoxifeno vs placebo 5 años	2.471	70 meses	1,06 (95 % CI = 0,7-1,71); p = 0,08
Italiano	Tamoxifeno vs placebo 5 años	5.408	81 meses	No diferencias
More	Raloxifeno 5 años vs placebo		47,4 meses	62% para carcinoma RE+
Core	Raloxifeno 4 años más tras haber completado los 5 More			59% para carcinoma RE+
Star	Raloxifen vs Tamoxifeno 5 años	19.747		<ul style="list-style-type: none"> <li>- No hubo diferencias significativas en ca invasor</li> <li>- Menor nº de ca <i>in situ</i> con Tamoxifeno (no significativo)</li> <li>- Tendencia a menor nº ca endometrio, cataratas y fenómenos tromboembólicos</li> </ul>
IBIS-II	Anastrozol vs placebo	En curso		
NCIC-MAP3	Exemestano vs placebo	En curso		

Así pues, Tamoxifeno será el fármaco de elección en la prevención de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas o con historia de carcinoma *in situ*, mientras que Raloxifeno se debería emplear en mujeres con osteopenia u osteoporosis o predisposición a tener cataratas. Ambos fármacos deberían evitarse en pacientes con antecedentes de trombosis.

Tamoxifeno y Raloxifeno no se han demostrado eficaces en la prevención del carcinoma de mama RH (-). Se están estudiando distintos fármacos como aspirina, AINES y Gefitinib, pero todavía no existe evidencia suficiente que apoye su uso.

## Perspectivas futuras

El desarrollo de la hormonoterapia debe centrarse en la optimización de su uso en las indicaciones establecidas y en definir su papel en aquellas en las parecen potencialmente eficaces.

Ante la creciente gama de agentes de hormonoterapia, se debería profundizar en el estudio del uso de tratamientos secuenciales, ya que la modificación del mecanismo de acción al variar de fármaco permitiría prolongar la sensibilidad al tratamiento hormonal. La variabilidad de agentes descrita permite que la resistencia a una línea de tratamiento hormonal deje de ser un inconveniente para la indicación de una nueva.

Actualmente se están desarrollando nuevos agentes,

como los antiprogéstágenos puros, como Onapristone, que ha demostrado una eficacia equiparable al Tamoxifeno en primera línea en un pequeño estudio piloto, aunque se ha detenido su desarrollo por toxicidad hepática.

En la familia de los antiestrógenos puros se ha desarrollado un nuevo agente esteroideo, TAS-108, con una acción antagonista sobre RE-a y actividad sobre RE-b, lo que supondría un beneficio sobre el hueso.

Asimismo antiguas estrategias se han vuelto a considerar, como los tratamientos con estrógenos a dosis altas. En este sentido se han obtenido datos de eficacia de DES en pacientes refractarios a líneas previas de hormonoterapia. También se ha recuperado el Trilosane, que actúa de forma no competitiva sobre el complejo estrógeno-RE e inhibe la activación de la transcripción provocada por el estrógeno.

Aunque en el estudio ATAC no se demostró beneficio del tratamiento combinado (Anastrozol + Tamoxifeno), esto podría deberse al efecto agonista del Tamoxifeno, del que carecen los antiestrógenos puros, como el Fulvestrant, siendo la combinación del mismo con Inhibidores de la Aromatasa una posible línea de investigación.

Se ha descrito la supresión precoz de la expresión del RE como efecto sinérgico de la combinación de ácido gamolénico con Tamoxifeno.

En cuanto a nuevas dianas terapéuticas, se ha asociad

la sobre-expresión de EGFR con resistencia a Tamoxifeno, inuyéndose la interferencia en las vías de señalización del RE y EGFR. Esto abre un campo de investigación de la combinación de hormonoterapia y tratamientos dirigidos contra EGFR.

## Bibliografía

1. Beatson GT: On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: Suggestions for a new method of treatment, with illustrative cases. *Lancet* 1896; 2: 104-7.
2. Engelsman E, Korsten CB, Persijn JP, Cleton FJ. Human breast cancer and estrogen receptor. *Arch Chir Neerl.* 1973; 25 (4): 393-7.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005; 365: 1687-1717.
4. Nadjj M, Gomez-Fernandez, Ganjei-Azar P, et al. Immunohistochemistry of estrogen and progesterone receptors reconsidered: experience with 5993 breast cancers. *Am J Clin Pathol* 2005; 123:21-27.
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351: 1451-1467.
6. Hull D 3d, Clark G, Osborne C, et al. Multiple estrogen receptor assays in human breast cancer. *Cancer Res* 1983; 43: 413-6.
7. Kuiper GG, Enmark E, Pelto-Huikko M, et al. Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 5925-30.
8. Mosselman S, Polman J, Dijkema R: ER beta: Identification and characterization of a novel human estrogen receptor. *FEBS Lett* 1996; 392: 49-53.
9. Hayward JL, Carbone PP, Heusen JC, Kumaoka S, Segaloff A, Rubens RD. Assessment of response to therapy in advanced breast cancer. *Br J Cancer.* 1977; Mar;35(3):292-8.
10. P. Arbus SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:205-16.
11. Jonat W, Kaufmann M, Sauerbrei W, et al. Goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant therapy in premenopausal patients with node-positive breast cancer: The Zoladex Early Breast Cancer Research Association Study. *J Clin Oncol* 2002; 20:4628-4635.
12. Kaufmann M, Jonat W, Blamey R, et al: Survival análisis from the ZEBRA study. Goserelin (Zoladex) versus CMF in premenopausal women with node-positive breast cancer. *Eur J Cancer* 2003; 39:1711-1717.
13. Baum M, Hackshaw A, Houghton J, et al. Adjuvant goserelin in pre-menopausal patients with early breast cancer: results from the ZIPP study. *Eur J Cancer* 2006; 42: 895- 904.
14. Davidson NE, O'Neill AM, Vukov AM, et al. Chemoendocrine therapy for premenopausal women with axillary lymph node-positive, steroid hormone receptor-positive breast cancer: results from INT 0101 (E5188). *J Clin Oncol* 2005; 23:5973-82.
15. The ATAC Trialists' Group: Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment of breast cancer. *Lancet* 2005; 365: 60-2.
16. The Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group: A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:2747-57.
17. Coombes RC, Hall E, Snowdon CF: The Intergroup Exemestane Study: a randomized trial in postmenopausal patients with early breast cancer who remain disease-free after two to three years of tamoxifen-updated survival analysis. *Breast Cancer Res* 2004; 88 (suppl 1)S7.
18. Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni M, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole Trial. *J Clin Oncol* 2005; 23:5138-5147.
19. Jakesz R, Jonat W, Gnant M, et al. Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* 2005; 366: 455-462.
20. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early breast cancer. *N Eng J Med* 2003; 349:1793-1802.
21. Mamounas E, et al: Benefit from Exemestane as extended adjuvant therapy after 5 years of Tamoxifen: Intent to treat analysis of NSA-BP33, presented at the 29th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium. December 14-17, 2006.
22. Mouridsen H, Gershonovich M, Sun Y, et al. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2003; 21:2101- 2109.
23. Osborne CK, Pippin J, Jones SE, et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy : results of a North American trial. *J Clin Oncol* 2002;20:3386-95.
24. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with Letrozole: A randomized double-blind multicentre study. *Ann Oncol* 2001; 12:1527-1532.
25. Milla-Santos A, Milla L, Calvo N, et al. Anastrozole as neoadjuvant therapy for patients with hormone-dependent, locally advanced breast cancer. *Anticancer Res* 2004; 24: 1315-1318.
26. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicentre double-blind randomized trial. *J Clin Oncol* 2005;23:5108-5116.
27. Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S, et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: The Pre-Operative "Arimidex" Compared to Tamoxifen (PROACT) trial. *Cancer* 2006; 106:2095-3103.
28. Fisher B, Constantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(18):1371-1388.
29. Fisher B, Constantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: Current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(22): 1652-1662.
30. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81(24):1879-86.
31. IBIS I. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomised prevention trial. *The Lancet* 2002; 360(93 36):817-824.
32. Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, et al. Prevention of breast cancer with Tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomized women. *The Lancet* 1998;352(9122): 93-97.
33. Powles T, Eeles R, Asheley S, et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. *The Lancet* 1998; 352(9122): 98-101.
34. Cauley JA, Norton L, Lippman ME, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene:



4-year results from the MORE trial. Breast Cancer Research and Treatment 2001; 65(2):125.

35. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, et al. Continuing outcomes relevant to evista: breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. J Natl Cancer Inst 2004;96(23):1751-1761.

36. Vogel VGMDMHS, Constantino JPD, Wickerham DLMD, et al. Effects of Tamoxifen vs Raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: The NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. JAMA 2006; 295(23): 2727-2741.

37. <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01698.html>



+



=



## Tarjeta de Miembro Visa Alumni *Platinum*

Mucho más que una Tarjeta de Miembro...

- Es una tarjeta de Miembro Alumni
- Es una tarjeta de crédito
- Es una tarjeta de débito
- Es una tarjeta solidaria
- Es una tarjeta de descuentos en gasolina
- Es un seguro de accidentes
- Es un seguro de asistencia en viajes

### Además puedes conseguir...

- Plan de Pensiones Alumni Navarrenses
- Banca Personal exclusiva Alumni
- Banca a distancia

### Y como siempre...

- Servicios & Beneficios Alumni

**alumni**  
navarrenses

Pídela en el **948 425 608**, o en **[www.unav.es/alumni](http://www.unav.es/alumni)**